

·综述·

生物节律紊乱与免疫炎症相互作用在抑郁症发病及治疗中作用研究进展[☆]

魏喆懿* 王凡* 黄秦特* 徐初琛* 张梦珂* 石书香* 洪武*^{△◎}

【摘要】抑郁症的发生发展机制尚未明确,生物节律与免疫炎症都与其相关,同时,生物节律与免疫炎症存在互相影响,因此二者之间的交互作用或许是抑郁症的致病环节之一。本文从临床表现、生物学机制和治疗应用三个方面总结了目前生物节律和免疫炎症交互作用在抑郁症发病中的角色,发现它们与不同的症状和疗效相关,可以根据患者的炎症水平和生物节律选择相应的治疗方法,这种交互作用对抑郁症患者的个体精准化治疗有潜在价值。

【关键词】抑郁症 生物节律 炎症 抑郁症状 褪黑素 睡眠剥夺 光照治疗

【中图分类号】R749.4

【文献标识码】A

Research progress on the interaction between biological rhythm disturbance and immune inflammation in depressive disorder. WEI Zheyi, WANG Fan, HUANG Qint, XU Chuchen, ZHANG Mengke, SHI Shuxiang, HONG Wu. Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200032, China. Tel: 021-64387250.

【Abstract】The cause and development of major depressive disorder (MDD) are not clear yet. Both circadian and inflammation are thought to be related to it, and at the same time, circadian system and inflammation also interact with each other. Therefore, the bidirectional relationships between them may be one of the key pathogenic links of MDD. In this review, the way they interact each other, the potential biological mechanism and therapy in MDD are critically summarized. Clarifying the role of their relationship in MDD is crucial for potentially valuable therapies and future research in the related domain.

【Key words】Depression Circadian rhythm Inflammation Depressive symptom Melatonin Sleep deprivation Light therapy

生物节律紊乱和免疫炎症紊乱在抑郁症的全病程中均可能存在。生物节律紊乱可表现为情绪不稳、睡眠节律改变、食欲变化等^[1],免疫炎症紊乱可表现为类风湿性关节炎、炎症性肠病和系统性红斑狼疮等免疫相关疾病较正常对照多发,以及炎症标志物水平异常^[2-3]。二者都是影响抑郁症症状及预后的重要因素,但具体机制尚未明确。近年来,研究

逐渐发现二者之间通过多种途径相互影响,而非各自独立作用^[4]。因此,本文从生物节律与免疫炎症紊乱的相互作用在抑郁症发病、临床表现及治疗应用现状等方面的研究进展进行综述,以期对研究抑郁症发生发展机制及精准治疗提供方向。

1 抑郁症中生物节律紊乱与免疫炎症的相互作用

生物节律紊乱与炎症在抑郁症中主要通过神经内分泌及肠道微生物两种渠道进行相互作用。

1.1 通过神经内分泌方式相互作用 大多数抑郁症患者伴有睡眠节律紊乱,睡眠是神经内分泌功能的主要调节因素,夜间睡眠时间的减少会改变炎症因子如白介素(interleukin, IL)-6分泌的昼夜节律,导致夜间IL-6水平降低,白天IL-6水平升高^[5]。IL-6可以通过血脑屏障进入大脑,激活下

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.02.010

[☆] 上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项(编号:21Y11905600);上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(编号:21ZR1455100);上海市交通大学医学院科技创新项目(人文社科类)(编号:WK2017)

^{*} 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(上海 200032)

[△] 上海市重性精神病重点实验室

[◎] 通信作者(E-mail: drhongwu@126.com)

丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴,调节促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的分泌,影响皮质醇的分泌节律^[6]。与此同时,IL-6和干扰素(interferon, IFN)- γ 会抑制慢波睡眠(slow-wave sleep, SWS)和快动眼睡眠(rapid eye movement sleep, REM),导致患者的睡眠结构发生变化,即REM睡眠潜伏期缩短及SWS减少^[7-8]。

1.2 通过肠道微生物相互作用 肠道微生物的种群构成及功能活动都遵循节律,受到生物钟基因的调节,部分菌种甚至能够介导交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)中时钟基因的表达^[9],影响代谢稳态。因此,生物节律紊乱会改变肠道微生物的组成,主要表现为菌群多样性和丰度下降,抑郁症患者常见粪球菌属和粪杆菌属等抗炎类菌属丰度降低^[10],其中大肠杆菌属丰度降低会导致IL-6水平升高,乳酸杆菌属丰度降低时IL-2水平升高^[11]。抑郁症患者的肠道免疫被破坏,会导致肠易激综合征和炎症性肠病等^[12]。另一方面,胃肠道的上皮和粘膜细胞中存在Toll样受体(Toll-like receptors, TLR),它在外来抗原的先天免疫识别中起关键作用,TLR在核受体ROR α 和REV-ERB α 的调节下产生节律性表达,而炎症导致的微生物群耗竭会导致REV-ERB α 表达增多,这加强了对TLR的抑制作用,导致TLR表达降低,从而影响正常的生物节律^[13]。

2 生物节律紊乱与免疫炎症相互作用的机制

生物钟基因在生物节律与免疫炎症的相互作用中扮演着重要的角色。既往研究认为,抑郁症不是特定节律的紊乱,而是中枢生物钟功能恶化,抑郁症患者生物钟基因的表达节律性与正常对照存在显著差异^[14]。

近期一项动物实验发现,生物钟基因*Per2*与炎症诱导的抑郁亚型相关^[15]。该研究对*Per2*突变体小鼠(*Per2*^{Brdm1})和野生型(wild type, WT)小鼠分别给予脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)注射以诱导抑郁样行为,结果发现,*Per2*基因缺陷的小鼠不仅表现出较少的抑郁样行为,而且趋化蛋白(chemoattractant protein-1, MCP)-1、趋化因子配体(chemokine ligand, CCL)4/MIP-1 β 和CCL5/受激活调节正常T细胞表达和分泌因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted factor, RANTES)与野生型小鼠相比较低,之后向小鼠脑室内注射RANTES可诱导抑郁样行为。而应用CCL5受体拮抗剂后可以逆转LPS诱导的抑郁样行为,这表明*Per2*基因缺陷或可通过RANTES等趋化因子导致抑郁^[15]。另一生物钟基因*CLOCK*的甲基化水平较低被证

明与抑郁症状较严重和IL-8水平较高相关^[16]。

炎症方面,研究证明,IL-6在生物钟相关炎症中起核心作用,是抑郁症时间生物学动物模型中生物节律和免疫炎症之间的分子桥梁。在抑郁症中,睡眠节律紊乱通过激活核因子(nuclear factor, NF)- κ B导致IL-6升高,同时海马组织中生物钟相关蛋白PER2显著降低^[17]。动物研究发现,使用 κ B α 磷酸化选择性抑制剂PDTC阻断NF- κ B活性后,降低的PER2蛋白水平可被逆转^[14]。这表明,NF- κ B信号通路可能在生物节律与免疫炎症的相互作用中具有关键作用。

3 生物节律紊乱与免疫炎症相互作用在抑郁治疗中的应用

前述内容已证明生物节律紊乱与免疫炎症存在相互作用,并对抑郁症的发生发展造成影响。因此在抑郁症的治疗中可选择对生物节律和免疫炎症均有疗效的方法,或是采用联合治疗同时对二者进行改善。

3.1 褪黑素治疗 褪黑素(melatonin, MT)在生物节律和免疫炎症中均有调节作用。它是一种可以调节睡眠觉醒周期和昼夜节律的激素,在抑郁症中常见褪黑素水平降低和促炎过程增加^[18]。褪黑素通过降低IL-1 β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 水平来减少神经炎症^[19],从而恢复脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的活性^[20],最终改善抑郁状态,这可能与FOXO3aX信号传导的自噬调节相关^[21]。目前,褪黑素MT1/MT2受体激动剂阿戈美拉汀被证明能通过使褪黑素节律正常化来改善大鼠的焦虑和抑郁症状,有学者认为这可能与海马神经细胞的昼夜节律调节相关^[22]。一项对于21种抗抑郁药物进行网络meta分析的研究结果显示,阿戈美拉汀在疗效和患者耐受性方面都名列前三^[23]。MT1/MT2激动剂雷美替胺(ramelteon, RMT)可以使细胞因子IL-6、IL-1 β 水平正常化,对患者抑郁症状具有显著的改善作用^[24]。

3.2 光照治疗 光照治疗最常用于季节性情感障碍的患者。季节性情感障碍患者在冬季表现出更高的巨噬细胞活性和更低的淋巴细胞增殖,巨噬细胞产生的促炎细胞因子IL-1 β 和TNF- α ,以及辅助性T细胞(helper T cell, Th)-1产生的细胞因子、干扰素(interferon, IFN)- γ ,浓度均显著升高。光照治疗能够降低淋巴细胞和巨噬细胞活性,从而降低促炎细胞因子水平^[25]。同时,光照能通过生物钟系统改善抑郁症状。视网膜上的感光视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs)在接收到光信息后,通过视交叉上核和下丘脑背内侧核的连接到达视前区和脑

干等区域形成感光通路,促使褪黑素分泌,调节昼夜节律和睡眠,改善患者的情绪和认知功能^[26]。

3.3 急性睡眠剥夺治疗 睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)治疗是使患者在原本睡眠时间保持整夜或部分时间清醒状态,在大部分抑郁症患者中可以起到强烈的快速抗抑郁作用^[27]。据统计,夜间或者全天SD对重度抑郁症患者的治疗率达到50%^[28]。一项对全转录组基因表达的研究表明,SD对参与昼夜节律、免疫功能和炎症反应通路中的生物钟基因表达有强烈影响,其中通过NF- κ B信号通路的TNF- α 表达升高最为显著^[29]。在SD后,抑郁症患者的免疫系统节律性改变会暂时正常化,并且SD能够通过延长清醒时间使患者的SWS暂时回到正常水平,从而改善抑郁症状^[30]。

4 总结和展望

抑郁症的发病机制复杂,治疗困难且复发率高。综上所述,生物节律紊乱和免疫炎症紊乱之间可通过PER2、CLOCK等生物钟基因,IL-6、TNF- α 等炎症因子,以及HPA轴等神经内分泌方式相互作用。目前针对生物节律或免疫炎症单独与抑郁症关系的研究较多,缺少对其相互影响所致连锁反应的分析,仅关注一方会导致研究结果误差,难以实际应用于临床。此外,生物节律有多种表现形式,目前大多数研究着眼于昼夜节律,对于饮食、运动、社会节律等与炎症关系的研究较少,而这些都可能存在相关性,且能够在治疗方面提供指导意义,需进行更多研究。

在治疗方面,目前通过药物、物理、行为治疗等方式调整生物节律或免疫炎症治疗抑郁症取得了可观的疗效。因此,对伴有节律和炎症紊乱症状的患者可尝试进行相应的联合治疗以增加疗效,仅有节律紊乱或炎症紊乱的患者或可采取预防性治疗以控制其相互作用,从而缩短疗程,减少相应的伴发躯体症状。但其具体的治疗剂量及疗程、不同的组合是否疗效不同仍未明确,未来需要更多临床研究,为不同类型的抑郁症患者提供更精准的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] CROUSE J J, CARPENTER J S, SONG Y, et al. Circadian rhythm sleep-wake disturbances and depression in young people: implications for prevention and early intervention[J]. Lancet Psychiatry, 2021, 8(9): 813-823.
- [2] BEUREL E, TOUPS M, NEMEROFF C B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble[J]. Neuron, 2020, 107(2): 234-256.
- [3] 邓艺雯, 张寅航, 徐兴浩, 等. 基于化学遗传的慢性应激导致抑郁症小鼠模型的构建[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(3): 346-354.
- [4] FAGIANI F, DI MARINO D, ROMAGNOLI A, et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 41.
- [5] ZIELINSKI M R, GIBBONS A J. Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 853096.
- [6] FOCKE C, IREMONGER K J. Rhythmicity matters: Circadian and ultradian patterns of HPA axis activity[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 501: 110652.
- [7] KUPFER D J, FOSTER F G. Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression[J]. Lancet, 1972, 2(7779): 684-686.
- [8] KUPFER D J. REM latency: a psychobiologic marker for primary depressive disease[J]. Biol Psychiatry, 1976, 11(2): 159-174.
- [9] WU T, YANG L, JIANG J, et al. Chronic glucocorticoid treatment induced circadian clock disorder leads to lipid metabolism and gut microbiota alterations in rats[J]. Life Sci, 2018, 192: 173-182.
- [10] 刘兰香, 王海洋, 谢鹏. 肠道微生物紊乱诱导抑郁的肠-脑分子机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(9): 1003-1007.
- [11] ARNOLD J W, ROACH J, FABELA S, et al. The pleiotropic effects of prebiotic galacto-oligosaccharides on the aging gut[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 31.
- [12] LUO J, XU Z, NOORDAM R, et al. Depression and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Two-sample Mendelian Randomization Study[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(4): 633-642.
- [13] ROSSELOT A E, HONG C I, MOORE S R. Rhythm and bugs: circadian clocks, gut microbiota, and enteric infections[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2016, 32(1): 7-11.
- [14] 黄秦特, 胡莺燕, 曹彤丹, 等. 抑郁症与生物钟基因的研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(11): 685-688.
- [15] CHEN X, HU Q, ZHANG K, et al. The clock-controlled chemokine contributes to neuroinflammation-induced depression[J]. FASEB J, 2020, 34(6): 8357-8366.
- [16] IODICE S, CERESA A, ESPOSITO C M, et al. The Independent Role of Body Mass Index (BMI) and Severity of Depressive Symptoms on Biological Changes of Women Affected by Overweight/Obesity[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(6): 2923.
- [17] MONJE F J, CABATIC M, DIVISCH I, et al. Constant darkness induces IL-6-dependent depression-like behavior through the NF- κ B signaling pathway[J]. J Neurosci, 2011, 31(25): 9075-

- 9083.
- [18] KHOLGHI G, ESKANDARI M, SHOKOUHI QARE SAADLOU M S, et al. Night shift hormone: How does melatonin affect depression[J]. *Physiol Behav*, 2022, 252: 113835.
- [19] OMEIZA N A, ABDULRAHIM H A, ALAGBONSI A I, et al. Melatonin salvages lead-induced neuro-cognitive shutdown, anxiety, and depressive-like symptoms via oxido-inflammatory and cholinergic mechanisms[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(8): e2227.
- [20] REBAI R, JASMIN L, BOUDAH A. Agomelatine effects on fat-enriched diet induced neuroinflammation and depression-like behavior in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111246.
- [21] ALI T, RAHMAN S U, HAO Q, et al. Melatonin prevents neuro-inflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation[J]. *J Pineal Res*, 2020, 69(2): e12667.
- [22] VALDÉS-TOVAR M, ESTRADA-REYES R, SOLÍS-CHAGOYÁN H, et al. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target in the treatment of depression[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(16): 3200–3208.
- [23] CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357–1366.
- [24] SATYANARAYANAN S K, CHIEN Y C, CHANG J P, et al. Melatonergic agonist regulates circadian clock genes and peripheral inflammatory and neuroplasticity markers in patients with depression and anxiety[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 85: 142–151.
- [25] SONG C, LUCHTMAN D, KANG Z, et al. Enhanced inflammatory and T-helper-1 type responses but suppressed lymphocyte proliferation in patients with seasonal affective disorder and treated by light therapy[J]. *J Affect Disord*, 2015, 185: 90–96.
- [26] 杨丽, 任若佳, 王学义. 光照治疗抑郁症状及其相关机制研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(11): 698–701.
- [27] BOLAND E M, RAO H, DINGES D F, et al. Meta-Analysis of the Antidepressant Effects of Acute Sleep Deprivation[J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78(8): e1020–e1034.
- [28] TRAUTMANN N, FOO J C, FRANK J, et al. Response to therapeutic sleep deprivation: a naturalistic study of clinical and genetic factors and post-treatment depressive symptom trajectory [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(13): 2572–2577.
- [29] FOO J C, TRAUTMANN N, STICHT C, et al. Longitudinal transcriptome-wide gene expression analysis of sleep deprivation treatment shows involvement of circadian genes and immune pathways[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 343.
- [30] 石书香, 张梦珂, 杨惟杰, 等. 睡眠剥夺抗抑郁作用临床研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(11): 694–697.

(收稿日期:2022-11-01)

(责任编辑:肖雅妮)

描述统计检验结果需注意的问题

论文描述统计检验结果时,应注意以下问题:

1. P 值指零假设成立的前提下,出现目前样本数据对应的统计量(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)乃至更极端数值的概率。因此,描述统计检验结果时应给出统计量(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)和 P 值。

2. 目前统计分析软件已可以计算精确的 P 值,文中应报告精确的 P 值。当 P 值过小,统计软件输出结果 P 值为“0.000”,是因为目前小数位数不足以显示有效数字,在文中描述结果应写为“ $P<0.001$ ”或“ $P<0.01$ ”。

3. 当 $P<0.05$ 时,其统计学含义为可以拒绝零假设,因此可以得到“组间差异有统计学意义(significant difference)”的结论,而不译作“有显著差异”。更不能因为 P 值较小,如 $P<0.01$,而称“差异非常显著”。